



日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
る事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1993年 2月 5日

願番号

Application Number:

平成 5年特許願第018978号

願人

Applicant(s):

武田薬品工業株式会社

1993年12月 3日

特許庁長官
Commissioner.
Patent Office



【書類名】 特許願

【整理番号】 A93002

【提出日】 平成 5年 2月 5日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 9/52
A61K 37/02

【発明の名称】 徐放性製剤の製造法

【請求項の数】 9

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県宝塚市すみれが丘1丁目7番1-509号

 【氏名】 亀井 茂

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県神戸市東灘区本山南町5丁目4番25-503号

 【氏名】 猪狩 康孝

【発明者】

 【住所又は居所】 京都府乙訓郡大山崎町字大山崎小字谷田77番地の42

 【氏名】 小川 泰亮

【特許出願人】

 【識別番号】 000002934

 【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

 【代表者】 森田 桂

【代理人】

 【識別番号】 100089543

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 岩田 弘

【手数料の表示】

 【納付方法】 予納

 【予納台帳番号】 005142

 【納付金額】 14,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9000050

【プルーフの要否】 要

出証特平 0 5 - 3 0 2 5 9 2 9

式中、 $n = 2$ または 3 を、 R_5' は置換されていてもよいアミノ基を示す) で表される基、芳香環基または O -グリコシル基を、 R_6 は式 $-(CH_2)_n-R_6'$ (式中、 $n = 2$ または 3 を、 R_6' は置換されていてもよいアミノ基を示す) で表される基を、 R_7 は D -アミノ酸残基またはアザグリシル残基を、 Q は水素原子または低級アルキル基を示す) で表される化合物である請求項 2 記載の徐放性製剤の製造法。

【請求項 8】 ペプチドが一般式



〔式中、 R は $D\text{Lys(Nic)}$ 、 $D\text{Lys(AzaglyNic)}$ または $D\text{Lys(AzaglyFur)}$ を示す。〕 で表される化合物である請求項 7 記載の徐放性製剤の製造法。

【請求項 9】 請求項 1 記載の製造法により得られる徐放性製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、 $LH-RH$ 誘導体、特に $LH-RH$ 拮抗作用を有するペプチドまたはその塩を含有する徐放性製剤の製造法および該製造法により得られる徐放性製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

特開昭57-118512号公報には、ホルモン作用を有するポリペプチド、生物的に分解可能な重合体および重合体水解調整剤からなるマイクロカプセルが記載されている。その製造法としては、ポリペプチドの水溶液を内水相とし、ハロゲン化有機溶媒溶液を油相とする W/O 型乳化物にコアセルベーション剤を加えてマイクロカプセルを製造するいわゆるコアセルベーション法が記載されている。

特開昭57-150609号公報には、ポリラクチドおよび酸に安定なポリペプチドを含有する製薬組成物の製造法が記載されて、例えばテトラガストリン塩酸塩とポリラクチドとを含水ジオキサンに溶かし、これをフィルムとして注出し、溶剤を蒸発させる方法が開示されている。

しかし、上記のいずれにも本発明のポリマーを水と実質的に混和しない溶媒に

いったん溶解する製造法の記載はない。

EP-A-0467389には、ポリマー沈殿法やマイクロスフィア法によるタンパク質またはポリペプチドのドラッグデリバリーシステムの製造法が記載されている。しかし、具体的な製剤としてLH-RH誘導体を含む製剤の記載はない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

LH-RH（もしくはGnRH）として知られる黄体形成ホルモン放出ホルモンは視床下部から放出され、下垂体のレセプターに結合する。これによって放出されるLH（黄体形成ホルモン）とFSH（卵胞刺激ホルモン）は性腺に作動してステロイド性ホルモンを合成する。LH-RH誘導体には作動作用を有するペプチドと拮抗作用を有するペプチドの存在が知られている。作動作用を有するペプチドのうち、特に作用が強いものを連続投与することにより、利用可能な受容体数が減少することによる性腺由来ステロイド性ホルモンの形成が抑制される。また、LH-RH拮抗作用を有するペプチドの投与は雄性におけるテストステロン、雌性におけるエストロジェンの形成を抑制する。従って、LH-RH誘導体は前立腺癌、良性前立腺肥大、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮線維腫、思春期早発症、乳癌等のホルモン依存性疾患の治療薬および避妊薬として期待されている。特に、第1世代あるいは第2世代と称されるLH-RH拮抗薬ではそのヒスタミン遊離作用が問題であったが（月刊薬事、32巻、1599～1605頁、1990年）、その後数多くの化合物が合成され、ヒスタミン遊離作用が問題とならないLH-RH拮抗作用を有するペプチド（例えば、米国特許第5110904号参照）が出現してきている。このようなLH-RH拮抗作用を有するペプチドが薬効を発揮するには、常に競合的に生体内のLH-RHの作用を阻害する必要性からこれらの徐放性製剤が待望されている。しかも、少ないとはいえ皆無ではないヒスタミン遊離作用のため、特に投与直後における過剰量の薬物放出が抑制された徐放性製剤が求められている。

また、同時に製造時においてLH-RH誘導体、特にLH-RH拮抗作用を有するペプチドの取り込み率（トラップ率）の高い徐放性製剤の製造法が求められている。

【0004】

【課題を解決するための手段】

上記の問題点を解決するために鋭意研究の結果、LH-RH誘導体、特にLH-RH拮抗作用を有するペプチドが、単独では有機溶媒には溶解しないが、末端に遊離のカルボキシル基を有する生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液に水を用いずに溶解できること、さらにこのLH-RH誘導体と生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液から調製した製剤では、薬剤の取り込み率（トラップ率）が高く、また投与直後における過剰量の放出（初期バースト）が少なく、LH-RH誘導体を徐放できることを予想外にも見だし、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、LH-RH誘導体またはその塩と、末端に遊離のカルボキシル基を有する生体内分解性ポリマーとを、水と実質的に混和しない溶媒にいったん溶解し、ついで得られる溶液から溶媒を除去するということを特徴とする徐放性製剤の製造法および該製造法により得られる徐放性製剤に関する。

本明細書中で使用される略号は次のような意味を示す。

NACD2Na1 : N-アセチル-D-3- (2-ナフチル) アラニル

D4ClPhe : D-3- (4-クロロフェニル) アラニル

D3Pal : D-3- (3-ピリジル) アラニル

NMeTyr : N-メチルチロシル

DLys(Nic) : D- (イブシロン-N-ニコチノイル) リシル

Lys(Nisp) : (イブシロン-N-イソプロピル) リシル

DLys(AzaglyNic) : D- [1-アザ- (N-ニコチノイル) グリシル] リシル

DLys(AzaglyFur) : D- [1-アザ- (N-2-フロイル) グリシル] リシル

その他のアミノ酸に関し、略号で表示する場合、IUPAC-IUB コミッション・オブ・バイオケミカル・ノーメンクレーチュアー (Commission on Biochemical Nomenclature) (ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・バイオケミストリー (European Journal of Biochemistry) 第138巻、9～37頁 (1984年)) による略号あるいは該当分野における慣用略号に基づくものとし、また、光学異性体がありうる場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

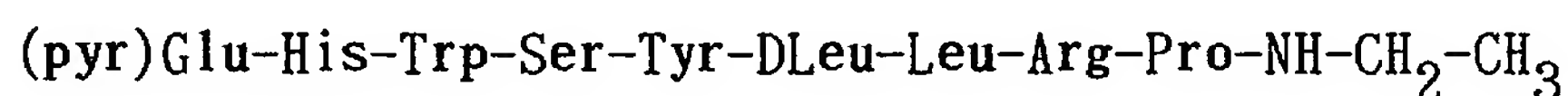
【0005】

本発明において、LH-RH誘導体は、LH-RH作動作用またはLH-RH拮抗作用を有し、前立腺癌、前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮線維腫、思春期早発症、乳癌等のホルモン依存性疾患の疾病の治療および避妊に有効なペプチドであればよい。好ましくは、LH-RH拮抗作用を有するペプチドである。

LH-RH作動作用を有するペプチドとしては、例えば米国特許第3,853,837号、同第4,008,209号、同第3,972,859号、同第4,234,571号、英国特許第1,423,083号などに記載されているペプチド等が挙げられる。さらに具体的には、例えば一般式 $(\text{pyr})\text{Glu-R}_{11}\text{-Trp-Ser-R}_{12}\text{-R}_{13}\text{-R}_{14}\text{-Arg-Pro-R}_{15}$ 〔式中、 R_{11} はHis, Tyr, Trpまたは $p\text{-NH}_2\text{-Phe}$ 、 R_{12} はTyrまたはPhe、 R_{13} はGlyまたはD-アミノ酸残基、 R_{14} はLeu, IleまたはNle、 R_{15} は Gly-NH-R_{16} (R_{16} は水素原子または水酸基を有していてもよい低級アルキル基) または NH-R_{16} (R_{16} は前記と同意義) を示す〕で表されるペプチドが挙げられる。

上記一般式中、 R_{13} で表されるD-のアミノ酸残基としては、例えば炭素数3～12の α -D-アミノ酸残基が好ましい。該アミノ酸としては、例えばロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、バリン、ノルバリン、2-アミノ酪酸、フェニルアラニン、セリン、トレオニン、メチオニン、アラニン、トリプトファン、アミノイソ酪酸などが挙げられる。これらは適宜保護基（例、 t -ブチル、 t -ブトキシ、 t -ブトキシカルボニルなどの当技術分野で慣用の保護基）を有していてもよい。

LH-RH作動作用を有するペプチドとして、特に好ましくは以下に示すペプチドである。



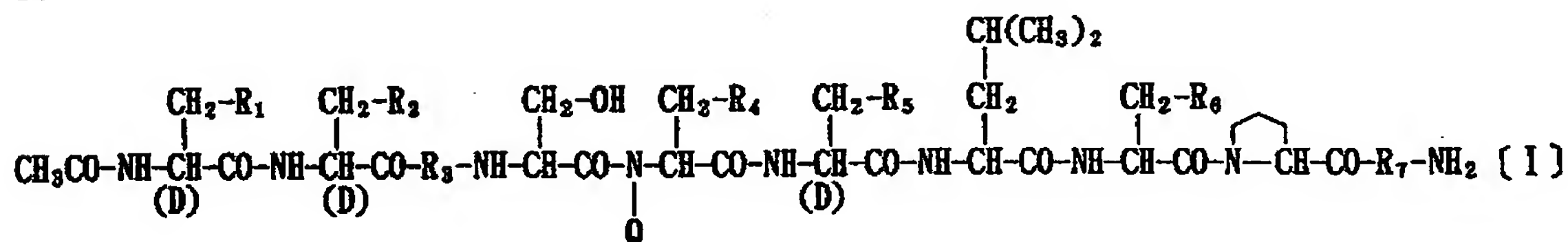
該ペプチドの酢酸塩は、一般名酢酸リユープロレリンと称し、以下酢酸リユープロレリンと略記することもある。

【0006】

LH-RH拮抗作用を有するペプチドとしては、例えば特開平3-10169

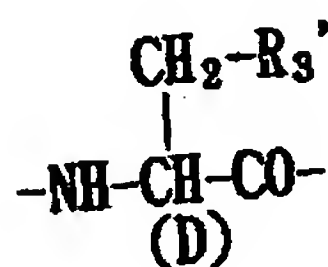
5号公報、公表平3-503165号公報および米国特許第5,140,009などに記載されているペプチド等が挙げられる。さらに具体的には、例えば一般式

【化3】



〔式中、 R_1 , R_2 , R_4 は芳香環基を、 R_3 はD-アミノ酸残基または式

【化4】



(式中、 R_3' は複素環基を示す)で表される基を、 R_5 は式 $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_5'$ (式中、 $n=2$ または3を、 R_5' は置換されていてもよいアミノ基を示す)で表される基、芳香環基またはO-グリコシル基を、 R_6 は式 $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}_6'$ (式中、 $n=2$ または3を、 R_6' は置換されていてもよいアミノ基を示す)で表される基を、 R_7 はD-アミノ酸残基またはアザグリシル残基を、 Q は水素原子または低級アルキル基を示す)で表されるペプチドが挙げられる。

【0007】

一般式〔I〕中、 R_1 , R_2 または R_4 で示される芳香環基としては、例えば炭素数6~12の芳香環基が挙げられる。このような芳香環基としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリルなどが挙げられる。好ましくは、炭素数6~10の芳香環基、例えばフェニル、ナフチルなどが挙げられる。これらの芳香環基は、芳香環基上の適当な位置に1ないし5個、好ましくは、1ないし3個の適当な置換基を有していてもよい。該置換基としては、例えば水酸基、ハロゲン、アミノトリアゾールで置換されたアミノ基、アルコキシ基などが挙げられる。好ましくは、例えば水酸基、ハロゲン、アミノトリアゾールで置換されたアミノ基などが挙げられる。

ここにおいて、ハロゲンとしては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙

げられる。

アミノトリアゾールで置換されたアミノ基におけるアミノトリアゾール基としては、例えば3-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル, 5-アミノ-1H-1,3,4-トリアゾール-2-イル, 5-アミノ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル, 3-アミノ-2H-1,2,4-トリアゾール-5-イル, 4-アミノ-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル, 4-アミノ-2H-1,2,3-トリアゾール-5-イルなどが挙げられる。

アルコキシ基としては、好ましくは炭素数1～6のアルコキシ基（例、メトキシ, エトキシ, プロポキシ, イソプロポキシ, ブトキシ, イソブトキシなど）が挙げられる。

上記のうち特に好ましくは、 R_1 は、ナフチル基またはハロゲノフェニル基である。特に好ましくは、 R_2 は、ハロゲノフェニルである。特に好ましくは、 R_4 は、ヒドロキシフェニル基またはアミノトリアゾリルアミノで置換されたフェニル基である。

【0008】

R_3 で示されるD-アミノ酸残基としては、炭素数3～12の α -D-アミノ酸残基が好ましい。該アミノ酸としては、例えばロイシン, イソロイシン, ノルロイシン, バリン, ノルバリン, 2-アミノ酪酸, フェニルアラニン, セリン, トレオニン, メチオニン, アラニン, トリプトファン, アミノイソ酪酸などが挙げられる。これらは適宜保護基（例、*t*-ブチル, *t*-ブトキシ, *t*-ブトキシカルボニルなどの当技術分野で慣用の保護基）を有していてもよい。

R_3' で示される複素環基としては、窒素原子または硫黄原子のヘテロ原子を1～2個を含み、ベンゼン環と縮合していてもよい5または6員の複素環基が挙げられる。具体例としては、例えばチエニル, ピロリル, チアゾリル, イソチアゾリル, イミダゾリル, ピラゾリル, ピリジル, 3-ピリジル, ピリダジニル, ピリミジニル, ピラジニル, 3-ベンゾ[b]チエニル, 3-ベンゾ[b]-3-チエニル, インドリル, 2-インドリル, イソインドリル, 1H-インダゾリル, ベンゾイミダゾリル, ベンゾチアゾリル, キノリル, イソキノリルなどが挙げられる。特に好ましくは、 R_3' は、ピリジルまたは3-ベンゾ[b]チエニルである。

【0009】

R_5 で示される芳香環基としては、上記 R_1 、 R_2 または R_4 で定義した芳香環基と同様のものが用いられる。該芳香環基は、芳香環基上の適当な位置に1ないし5個、好ましくは、1ないし3個の適当な置換基を有していてもよい。このような置換基としては、上記 R_1 、 R_2 または R_4 で定義した置換基と同様のものが用いられる。このうち特に好ましくは、アミノトリアゾールで置換されたアミノ基である。

R_5 で示されるO-グリコシル基におけるグリコシル基としては、好ましくは、6単糖類およびその誘導体の基が挙げられる。該6単糖類としては、例えばD-グルコース、D-フルクトース、D-マンノース、D-ガラクトース、L-ガラクトースなどが挙げられる。また、誘導体としては、例えばデオキシ糖（L-およびD-フコース、D-キノボース、L-ラムノースなど）、アミノ糖（D-グルコサミン、D-ガラクトサミンなど）が挙げられる。さらに好ましくは、デオキシ糖（L-およびD-フコース、D-キノボース、L-ラムノースなど）である。特に好ましくはL-ラムノースである。

【0010】

R_5' で示される置換されていてもよいアミノ基における置換基としては、例えばアシル基、カルバモイル基、アシル基で置換されていてもよいカルバゾイル基またはモノもしくはジアルキルで置換されていてもよいアミジノ基などが挙げられる。

上記アシル基およびアシル基で置換されていてもよいカルバゾイル基におけるアシル基としては、例えばニコチノイル、フロイル、テノイルなどが挙げられる。

モノもしくはジアルキルアミジノ基におけるアルキル基としては、炭素数1から4の直鎖または分枝状のアルキル基が用いられる。該アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが挙げられる。好ましくはメチル基またはエチル基が挙げられる。

【0011】

R_6' で示される置換されたアミノ基における置換基としては、例えばアルキル基またはモノもしくはジアルキルで置換されていてもよいアミジノ基などが挙げられる。

上記アルキル基およびモノもしくはジアルキルアミジノ基におけるアルキル基としては、上記 R_5' で定義したアルキル基と同様のものが用いられる。

R_7 で示されるD-アミノ酸残基としては、炭素数3～9のD-アミノ酸残基が好ましく、例えばD-アラニル、D-ロイシル、D-バリル、D-イソロイシル、D-フェニルアラニルなどが挙げられる。さらに好ましくは炭素数3～6のD-アミノ酸残基、例えばD-アラニル、D-バリルなどが挙げられる。

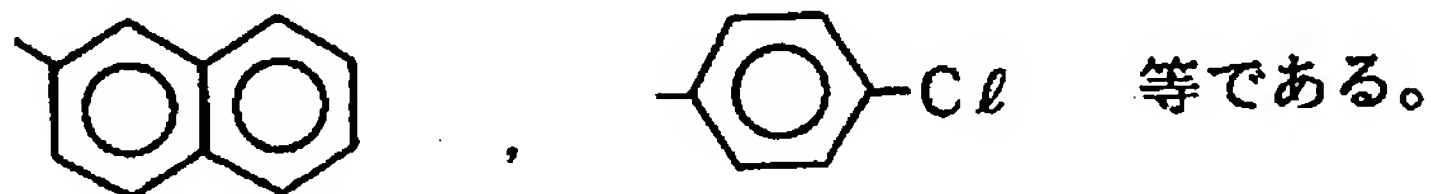
特に好ましくは、 R_7 は、D-アラニルである。

Qで示される低級アルキル基としては、上記 R_5' で定義したアルキル基と同様のものが用いられる。特に好ましくは、Qはメチル基である。

【0012】

R_1 の具体例を挙げれば、

【化5】



R_2 の具体例を挙げれば、

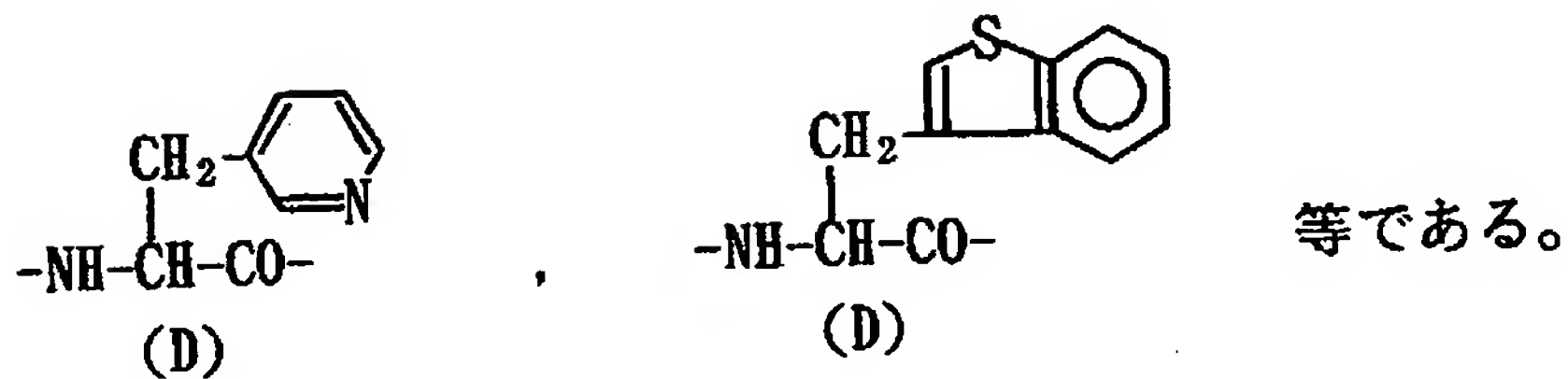
【化6】



【0013】

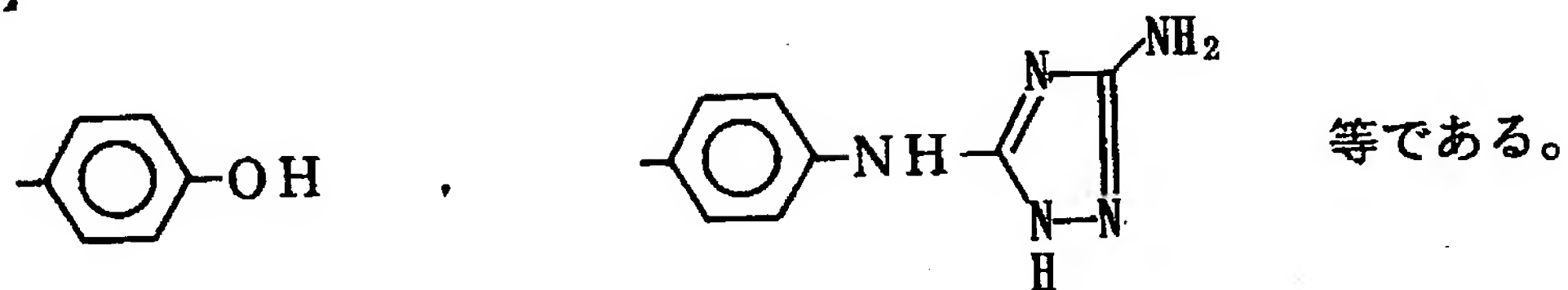
R_3 の具体例を挙げれば、

【化7】



R₄の具体例を挙げれば、

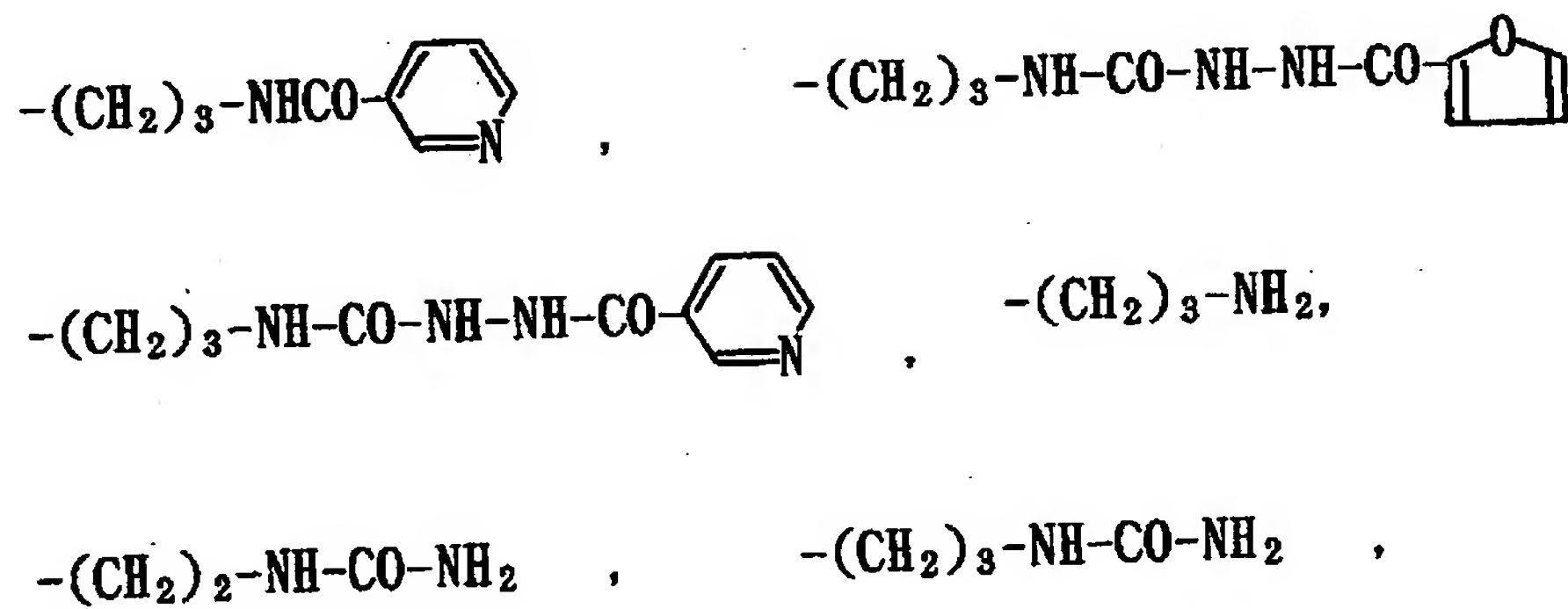
【化8】



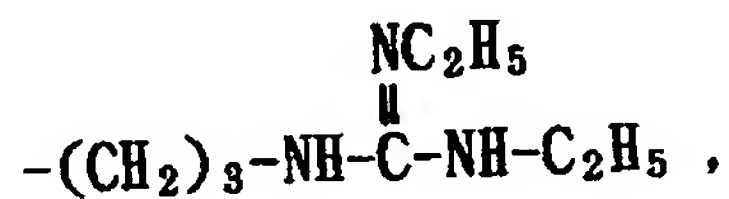
【0014】

R₅の具体例を挙げれば、

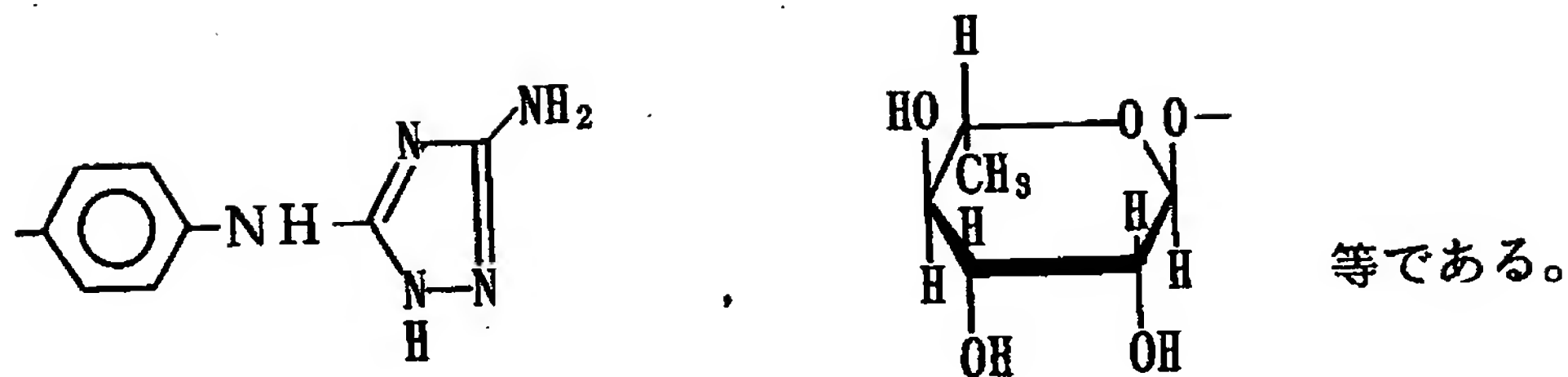
【化9】



【化10】



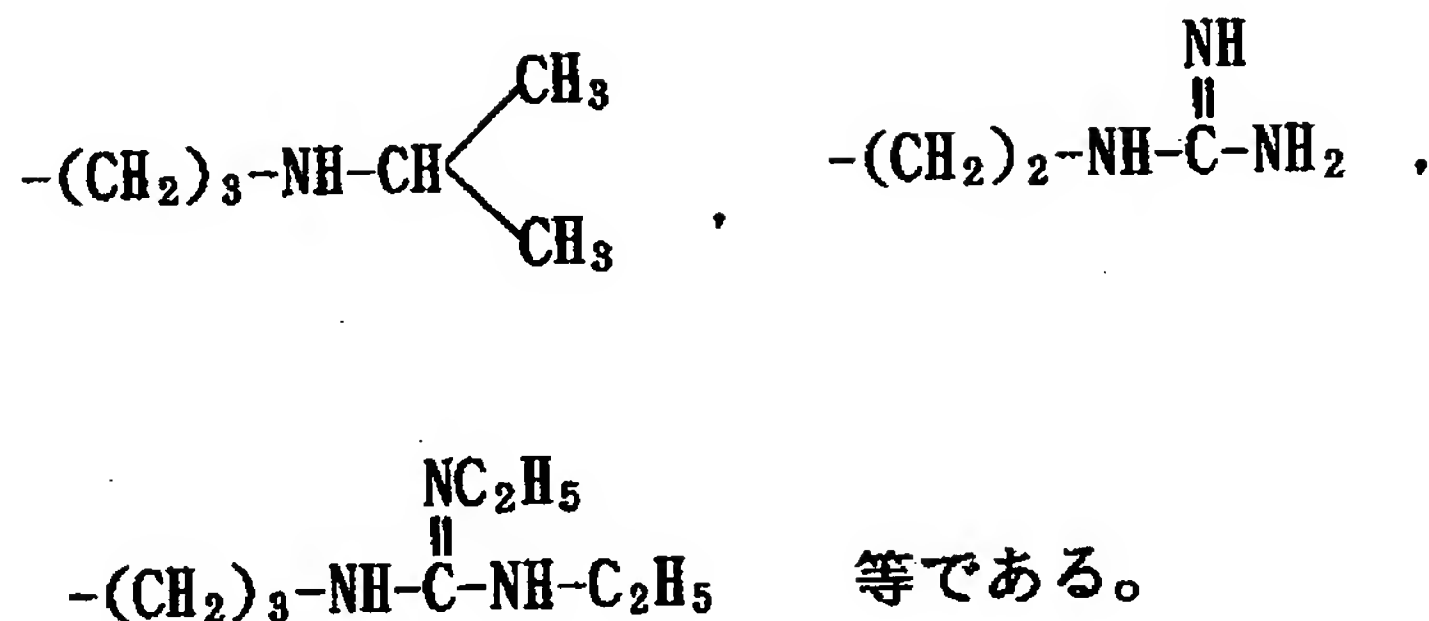
【化11】



【0015】

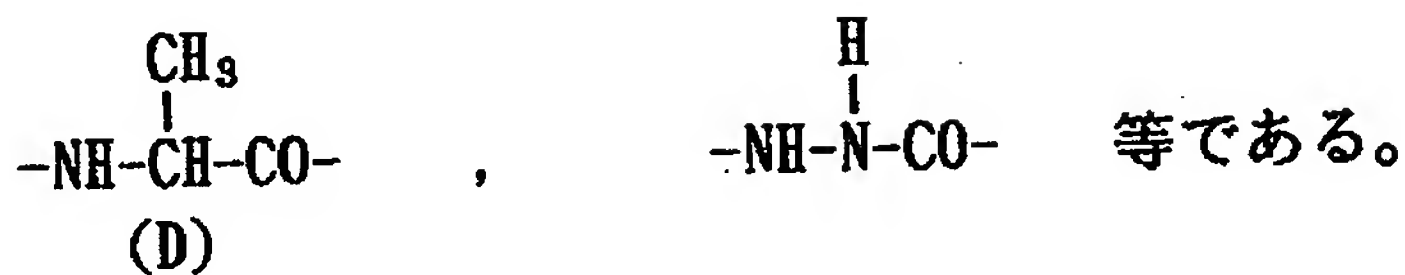
R₆の具体例を挙げれば、

【化12】



R₇の具体例を挙げれば、

【化13】



一般式〔I〕で表されるペプチドまたはその塩は、自体公知の方法により製造できる。該ペプチドの製造法の具体例は、例えば米国特許第5110904号などに記載されている。

【0016】

LH-RH誘導体は、塩として用いてもよく、好ましくは、薬理学的に許容される塩が用いられる。このような塩としては、該誘導体がアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸（例、塩酸、硫酸、硝酸等）、有機酸（例、炭酸、重炭酸、コハク酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等）などとの塩が挙げられ

る。LH-RH誘導体がカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属など）や有機塩基（例、トリエチルアミン等の有機アミン類、アルギニン等の塩基性アミノ酸類等）などとの塩が挙げられる。また、LH-RH誘導体は金属錯体化合物（例、銅錯体、亜鉛錯体等）を形成していてもよい。LH-RH誘導体の塩としてさらに好ましくは、有機酸（例、炭酸、重炭酸、コハク酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等）との塩である。特に好ましくは、酢酸との塩である。

【0017】

LH-RH誘導体またはその塩として、特に好ましくは以下に示すLH-RH誘導体である。

(1) NAcD2Nal-D4ClPhe-D3Pal-Ser-NMeTyr-DLys(Nic)-Leu-Lys(Nisp)-Pro-DAlaNH₂またはその酢酸塩

(2) NAcD2Nal-D4ClPhe-D3Pal-Ser-NMeTyr-DLys(AzaglyNic)-Leu-Lys(Nisp)-Pro-DAlaNH₂またはその酢酸塩

(3) NAcD2Nal-D4ClPhe-D3Pal-Ser-NMeTyr-DLys(AzaglyFur)-Leu-Lys(Nisp)-Pro-DAlaNH₂またはその酢酸塩

LH-RH誘導体またはその塩の配合量は、該誘導体の種類、所望の薬理効果および効果の持続期間などによって異なるが、基剤の生体内分解性ポリマーに対して約0.01%～約50% (w/w) 用いられる。好ましくは、約0.1%～約40% (w/w) 用いられる。特に好ましくは、約1%～約30% (w/w) 用いられる。

【0018】

以下に、末端に遊離のカルボキシル基を有する生体内分解性ポリマーについて述べる。

約1～3 gの生体内分解性ポリマーを、アセトン(25 ml)とメタノール(5 ml)の混合溶媒に溶解し、フェノールフタレインを指示薬としてこの溶液中のカルボキシル基を室温(20℃)での攪拌下0.05 Nアルコール性水酸化カリウム溶液で速やかに滴定して、末端基定量による数平均分子量を次式で算出した。

末端基定量による数平均分子量 = $20000 \times A/B$

A：生体内分解性ポリマーの質量（g）

B：滴定終点までに添加した0.05Nアルコール性水酸化カリウム溶液（ml）

以下、これを末端基定量による数平均分子量と表記する。

例えば、1種類以上の α -ヒドロキシ酸類から無触媒脱水重縮合法で合成され、末端に遊離のカルボキシル基を有する重合体では、GPC測定による数平均分子量と末端定量による数平均分子量とがほぼ一致する。これに対し、環状二量体から触媒を用いて開環重縮合法で合成され、末端に遊離のカルボキシル基を本質的には有しない重合体では、末端基定量による数平均分子量がGPC測定による数平均分子量を大きく上回る。この相違によって、末端に遊離のカルボキシル基を有する重合体は、末端に遊離のカルボキシル基を有しない重合体と明確に区別することができ、前者すなわちGPC測定による数平均分子量と末端基定量による数平均分子量とがほぼ一致する生体内分解性重合体を、末端に遊離のカルボキシル基を有する生体内分解性ポリマーと定義する。

【0019】

末端基定量による数平均分子量が絶対値であるのに対してGPC測定による数平均分子量は各種分析・解析条件（例えば移動相の種類、カラムの種類、基準物質、スライス幅の選択、ベースラインの選択等）によって変動する相対値であるため、一義的な数値化は困難であるが、例えばGPC測定による数平均分子量と末端基定量による数平均分子量とがほぼ一致するとは、末端基定量による数平均分子量がGPC測定による数平均分子量の約0.5倍から約2倍の範囲であることをいう。好ましくは、約0.8倍から約1.5倍の範囲であることをいう。また、末端基定量による数平均分子量がGPC測定による数平均分子量を大きく上回るとは、末端基定量による数平均分子量がGPC測定による数平均分子量の約2倍以上であることをいう。

本発明において、GPC測定による数平均分子量と末端基定量による数平均分子量とがほぼ一致する重合体が好ましい。

【0020】

末端に遊離のカルボキシル基を有する生体内分解性ポリマーの具体例としては、例えば α -ヒドロキシ酸類（例、グリコール酸、乳酸、ヒドロキシ酪酸等）、

ヒドロキシジカルボン酸類（例、リンゴ酸等）、ヒドロキシトリカルボン酸（例、クエン酸等）等の1種以上から無触媒脱水重縮合で合成された重合体、共重合体、あるいはこれらの混合物、ポリ- α -シアノアクリル酸エステル、ポリアミノ酸（例、ポリ- γ -ベンジルーL-グルタミン酸等）、無水マレイン酸系共重合体（例、スチレン-マレイン酸共重合体等）等が挙げられる。このうち、ポリ乳酸、乳酸-グリコール酸共重合体、ポリ- α -シアノアクリル酸エステルが好ましい。特に好ましくは、乳酸-グリコール酸重合体である。

重合の形式は、ランダム、ブロック、グラフトのいずれでもよい。また、上記した α -ヒドロキシ酸類、ヒドロキシジカルボン酸類、ヒドロキシトリカルボン酸類が分子内に光学活性中心を有する場合、D-、L-、DL-体のいずれも用いることができる。

【0021】

生体内分解性ポリマーとして乳酸-グリコール酸重合体を用いる場合、その組成比（乳酸／グリコール酸）（モル%）は約100/0～約40/60が好ましい。さらに好ましくは、組成比が約90/10～約50/50の場合である。

上記乳酸-グリコール酸共重合体の重量平均分子量は約5,000から約25,000が好ましい。さらに好ましくは、約7,000から約20,000である。

また、乳酸-グリコール酸共重合体の分散度（重量平均分子量／数平均分子量）は約1.2から約4.0が好ましい。さらに好ましくは、約1.5から約3.5である。

上記乳酸-グリコール酸共重合体は、公知の製造法、例えば、特開昭61-28521号公報に記載の方法に従って合成できる。

【0022】

本明細書での重量平均分子量および分散度とは、重量平均分子量が120,000、52,000、22,000、9,200、5,050、2,950、1,050、580、162の9種類のポリスチレンを基準物質としてゲルパーミエーションクロマトグラフィー（GPC）で測定したポリスチレン換算の分子量および算出した分散度をいう。測定は、GPCカラムKF804L x 2（昭和電工製）、RIモニターL-3300（日立製作所製）を使用、移動相としてクロロホルムを用いた。

【0023】

乳酸-グリコール酸重合体の分解・消失速度は組成あるいは分子量によって大きく変化するが、一般的にはグリコール酸分率が低いほど分解・消失が遅いため、グリコール酸分率を低くするあるいは分子量を大きくすることによって放出期間を長くすることができる。逆に、グリコール酸分率を高くするあるいは分子量を小さくすることによって放出期間を短くすることもできる。長期間（例えば1～4カ月）型徐放性製剤とするには、上記の組成比および重量平均分子量の範囲の乳酸-グリコール酸重合体が好ましい。上記の組成比および重量平均分子量の範囲の乳酸-グリコール酸重合体よりも分解が早い乳酸-グリコール酸重合体を選択すると初期バーストの抑制が困難であり、逆に上記の組成比および重量平均分子量の範囲の乳酸-グリコール酸重合体よりも分解が遅い乳酸-グリコール酸共重合体を選択すると有効量の薬物が放出されない期間を生じやすい。

【0024】

水と実質的に混和しない溶媒は、水に実質的に混和せず、生体内分解性ポリマーを溶解し、得られるポリマー溶液がさらにLH-RH誘導体またはその塩を溶解するものであればよい。好ましくは、水に対する溶解度が常温（20℃）で3%以下である溶媒である。また該溶媒の沸点は120℃以下であることが好ましい。該溶媒としては、例えばハロゲン化炭化水素（例、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素など）、炭素数3以上のアルキルエーテル類（例、イソプロピルエーテルなど）、脂肪酸のアルキル（炭素数4以上）エステル（例、酢酸ブチルなど）、芳香族炭化水素（例、ベンゼン、トルエン、キシレンなど）等が挙げられる。これらは2種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。溶媒として、さらに好ましくはハロゲン化炭化水素（例、ジクロロメタン、クロロホルム、クロロエタン、トリクロロエタン、四塩化炭素など）である。特に好ましくはジクロロメタンである。

【0025】

本発明の徐放性製剤の製造法において、LH-RH誘導体またはその塩と、末端に遊離のカルボキシル基を有する生体内分解性ポリマーとを水と実質的に混和しない溶媒に溶解するとは、得られる溶液中において、常温（20℃）で目視観察

する際に不溶のLH-RH拮抗薬が認められない状態を示す。このLH-RH誘導体、生体内分解性ポリマー、溶媒の三者の組み合わせにおいて、生体内分解性ポリマーに対して少なくとも10% (w/w) 以上のLH-RH誘導体が溶解できることが好ましい。

本発明における溶解操作において、LH-RH拮抗作用を有するペプチドが作動作用を有するペプチドよりも好ましく溶解される。

【0026】

本発明の徐放性製剤の好ましい製造法は、例えば以下のような水中乾燥法あるいは相分離法によってマイクロカプセル化する方法またはこれに準ずる方法である。

LH-RH誘導体を、該誘導体の配合量の定義で示した重量比率になるように生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液に加え、LH-RH誘導体と生体内分解性ポリマーとの有機溶媒溶液を作る。この際、生体内分解性ポリマーの有機溶媒溶液中の濃度は、生体内分解性ポリマーの分子量、有機溶媒の種類によって異なるが、一般的には約5～約70% (w/w) から選ばれる。さらに好ましくは、約10～約60% (w/w) である。特に好ましくは、約12～約50% (w/w) である。

【0027】

次いで、このLH-RH誘導体と生体内分解性ポリマーとの有機溶媒溶液（油相）を第2相目の水相中に加え、O（油相）／W（水相）エマルションを形成させた後、油相中の溶媒を蒸発させ、マイクロカプセルを調製する。この際の水相体積は一般的には油相体積の約1倍～約10000倍から選ばれる。さらに好ましくは、約2倍～約5000倍から選ばれる。特に好ましくは約5倍～約2000倍から選ばれる。

上記外水相中に乳化剤を加えてもよい。該乳化剤は、一般に安定なO／Wエマルションを形成できるものであればいずれでもよい。具体的には、例えばアニオン性界面活性剤（オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムなど）、非イオン性界面活性剤（ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル〔ツイーン(Tween)80、ツイーン(Tween)60、アトラスパウダー社〕、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体〔HCO-60、HCO-50、日光ケミカル

ズ] など)、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、レシチン、ゼラチン、ヒアルロン酸などが挙げられる。これらの中の1種類か、いくつかを組み合わせ使用してもよい。使用の際の濃度は、好ましくは約0.001%から20% (w/w) の範囲から適宜選択できる。さらに好ましくは約0.01%から10% (w/w) の範囲で用いられる。特に好ましくは約0.05%から5% (w/w) の範囲で用いられる。

【0028】

このようにして得られたマイクロカプセルは遠心分離あるいは濾過して分取した後、マイクロカプセルの表面に付着している遊離のLH-RH誘導体、薬物保持物質、乳化剤などを蒸留水で数回繰り返し洗浄し、再び蒸留水などに分散して凍結乾燥する。その後、必要であれば、減圧下加温してマイクロカプセル中の水分および有機溶媒の除去をさらに行う。好ましくは、毎分10~20℃の昇温速度の条件下で示差走査熱量計で求めた生体内分解性ポリマーの中間点ガラス転移温度よりも若干高い温度で、一般的にはマイクロカプセル自体が所定の温度に達した後1週間以内あるいは2~3日以内、より好ましくは24時間以内行う。

【0029】

相分離法によりマイクロカプセルを製造する場合は、上記のLH-RH誘導体と生体内分解性ポリマーとの有機溶媒溶液にコアセルベーション剤を攪拌下徐々に加え、生体内分解性ポリマーを析出、固化させる。該コアセルベーション剤は、LH-RH誘導体と生体内分解性ポリマーとの有機溶媒溶液の体積の約0.01倍~約1000倍の体積量を加えられる。さらに好ましくは、約0.05倍~約500倍の体積量である。特に好ましくは、約0.1倍~約200倍の体積量である。

コアセルベーション剤としては、生体内分解性ポリマーの溶媒に混和する高分子系、鉱物油系または植物油系の化合物で、ポリマーを溶解しないものであればよい。具体的には、例えばシリコン油、ゴマ油、大豆油、コーン油、綿実油、ココナツ油、アマニ油、鉱物油、n-ヘキサン、n-ヘプタンなどが挙げられる。これらは2種以上混合して用いてもよい。

このようにして得られたマイクロカプセルは、濾過して分取した後、ヘプタン等により繰り返し洗浄し、コアセルベーション剤を除去する。さらに、水中乾燥

法と同様の方法で遊離薬物および溶媒の除去を行う。

【0030】

溶媒を除去する方法は、自体公知の方法に従って行うことができる。例えばプロペラ型攪拌機あるいはマグネチックスターラーなどで攪拌しながら常圧もしくは徐々に減圧にして溶媒を蒸発させる方法、ロータリーエバポレーターなどを用いて真空度を調節しながら溶媒を蒸発させる方法などが挙げられる。

水中乾燥法およびコアセルベーション法での製造では粒子同士の凝集を防ぐために凝集防止剤を加えてもよい。該凝集防止剤としては、例えばマンニトール、ラクトース、ブドウ糖、デンプン類（例、コーンスターチ等）などの水溶性多糖、グリシン、フィブリン、コラーゲン等のタンパク質、塩化ナトリウム、リン酸水素ナトリウム等の無機塩類などが挙げられる。

噴霧乾燥法によってマイクロカプセルを製造する場合には、上記のLH-RH誘導体と生体内分解性ポリマーとの有機溶媒溶液を、ノズルを用いてスプレードライヤー（噴霧乾燥器）の乾燥室内へ噴霧し、極めて短時間に微粒化液滴内の有機溶媒を揮発させ、微粒状のマイクロカプセルを調製する。該ノズルとしては、二流体ノズル型、圧力ノズル型、回転ディスク型等が挙げられる。このとき、所望によってLH-RH誘導体と生体内分解性ポリマーとの有機溶媒溶液と同時にマイクロカプセルの凝集防止を目的として前述の凝集防止剤の水溶液を別ノズルより噴霧することも有効である。

このようにして得られたマイクロカプセルは、必要であれば加温・減圧下上述の条件でマイクロカプセル中の水分および有機溶媒の除去をさらに行う。

【0031】

本発明のマイクロカプセルは、そのままあるいはマイクロカプセルを原料物質として種々の剤形に製剤化し、非経口剤（例、筋肉内、皮下、臓器などへの注射剤または埋め込み剤、鼻腔、直腸、子宮などへの経粘膜剤等）、経口剤〔例、カプセル剤（例、硬カプセル剤、軟カプセル剤等）、顆粒剤、散剤等の固形製剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の液剤等〕などとして投与することができる。

例えば、マイクロカプセルを注射剤とするには、マイクロカプセルを分散剤（例、Tween 80, HCO-60等の界面活性剤、カルボキシメチルセルロース、アル

ギン酸ナトリウム等の多糖類など)、保存剤(例、メチルパラベン、プロピルパラベンなど)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖など)等と共に水性懸濁剤とするか、ゴマ油、コーン油などの植物油と共に分散して油性懸濁剤として実際に使用できる徐放性注射剤とする。

【0032】

マイクロカプセルの粒子径は、懸濁注射剤として使用する場合にはその分散度、通針性を満足する範囲であればよく、例えば、粒子径として約0.1から300 μm の範囲が挙げられる。好ましくは、約1から150 μm の範囲の粒子径である。さらに好ましくは、約2から100 μm の範囲の粒子径である。

マイクロカプセルを無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

上記したマイクロカプセル以外にも適当な方法でLH-RH誘導体と生体内分解性ポリマーとの有機溶媒溶液から棒状、針状、ペレット状、フィルム状等に賦形し、例えば筋肉内、皮下、臓器等への注射剤または埋め込み剤、鼻腔、直腸、子宮などへの経粘膜剤、経口剤〔例、カプセル剤(例、硬カプセル剤、軟カプセル剤等)、顆粒剤、散剤等の固形製剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等の液剤等〕などの徐放性製剤を製造することもできる。

【0033】

本発明の徐放性製剤は、低毒性で哺乳動物(例、ヒト、牛、豚、犬、ネコ、マウス、ラット、ウサギ等)に対して安全に用いることができる。

徐放性製剤の投与量は、主薬であるLH-RH誘導体の種類と含量、剤形、LH-RH誘導体放出の持続時間、対象疾病(例、前立腺癌、前立腺肥大症、子宮内膜症、子宮筋腫、思春期早発症、乳癌等のホルモン依存性の疾病および避妊など)、対象動物などによって種々異なるが、LH-RH誘導体の有効量であればよい。主薬であるLH-RH誘導体の1回あたりの投与量としては、例えば徐放性製剤が1カ月製剤である場合、好ましくは、成人1人当たり約0.01mg~5mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。さらに好ましくは約0.01mg~1mg/kg体重の範囲から適宜選ぶことができる。

1 回当たりの徐放性製剤の投与量は成人 1 人当たり好ましくは、約 0.1mg~500 mg/kg 体重の範囲から適宜選ぶことができる。さらに好ましくは約 0.1mg~100mg /kg 体重の範囲から適宜選ぶことができる。投与回数は、数週間に 1 回、1 か月に 1 回、あるいは数か月に 1 回等、主薬である LH-RH 誘導体の種類と含量、剤形、LH-RH 誘導体放出の持続時間、対象疾病、対象動物などによって適宜選ぶことができる。

【0034】

【実施例】

以下に参考例および実施例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。（%は特記がない限り重量%を示す）

参考例 1

窒素導入管および冷却管を備えた 1000ml 容の 4 口フラスコに 90% D, L-乳酸水溶液 322g とグリコール酸 133g とを加え、マントルヒーター（相互理化学硝子製作所製）を用いて、窒素気流下 100℃, 500mmHg から 150℃, 30mmHg まで 4 時間減圧加熱して留出水を除去した。さらに、3~30mmHg, 150~185℃ で 23 時間減圧加熱した後冷却し、乳酸-グリコール酸共重合体を得た。

得られた重合体をジクロロメタン 1000ml に溶解し、60℃ の温水中に攪拌下注入した。分離してくる餅状の高分子重合体を集め、30℃ で真空乾燥した。

得られた乳酸-グリコール酸共重合体の GPC 測定による重量平均分子量、数平均分子量および末端基定量による数平均分子量は、それぞれ 10,000、4,000、4,000 であったことから末端に遊離のカルボキシル基を有するポリマーであることを確認した。

【0035】

参考例 2

窒素導入管および冷却管を備えた 1000ml 容の 4 口フラスコに 90% D, L-乳酸水溶液 347g とグリコール酸 266g とを加え、マントルヒーター（相互理化学硝子製作所製）を用いて、窒素気流下 100℃, 500mmHg から 150℃, 30mmHg まで 5 時間減圧加熱して留出水を除去した。さらに、3~30mmHg, 150~180℃ で 23 時間減圧加熱した後冷却し、乳酸-グリコール酸共重合体を得た。

得られた重合体をジクロロメタン1000mlに溶解し、60℃の温水中に攪拌下注入した。分離してくる餅状の高分子重合体を集め、30℃で真空乾燥した。

得られた乳酸-グリコール酸共重合体のGPC測定による重量平均分子量、数平均分子量および末端基定量による数平均分子量は、それぞれ10,000、3,700、3,900であったことから末端に遊離のカルボキシル基を有するポリマーであることを確認した。

【0036】

実施例 1

NACD2NaI-D4ClPhe-D3Pal-Ser-NMeTyr-DLys(Nic)-Leu-Lys(Nisp)-Pro-DAlaNH₂の酢酸塩（TAP社製、以下A-75998と略記する）200mgを、乳酸-グリコール酸共重合体（乳酸/グリコール酸=75/25（モル%）、GPC測定による重量平均分子量5,000、数平均分子量2,000、末端基定量による数平均分子量2,200、和光純薬工業製（lot. 920729））3.8gをジクロロメタン5.3g（4.0ml）に溶解した液に加えて溶解した。この溶液を17℃に冷却した後、予め16℃に調節しておいた0.1%ポリビニルアルコール（EG-40、日本合成化学製）水溶液1000ml中に注入し、タービン型ホモミキサーを用い、7000rpmでO/Wエマルジョンとした。このO/Wエマルジョンを室温で3時間攪拌してジクロロメタンを揮散させ、油相を固化させた後、遠心分離機（05PR-22、日立製作所）を用いて2000rpmで捕集した。これを再び蒸留水に分散後、さらに遠心分離を行い、遊離薬物等を洗浄した。捕集されたマイクロカプセルは少量の蒸留水を加えて再分散した後、D-マンニトール0.3gを加え、この分散液を凍結乾燥して粉末として得られた。マイクロカプセルの粒度、マイクロカプセル中のA-75998の含有率はそれぞれ5~60μm、4.7%であった。

上記と同様にして、下記の(1)および(2)のペプチドの製剤が製造される。

(1) NACD2NaI-D4ClPhe-D3Pal-Ser-NMeTyr-DLys(AzaglyNic)-Leu-Lys(Nisp)-Pro-DAlaNH₂の酢酸塩

(2) NACD2NaI-D4ClPhe-D3Pal-Ser-NMeTyr-DLys(AzaglyFur)-Leu-Lys(Nisp)-Pro-DAlaNH₂の酢酸塩

【0037】

実施例 2

A-75998 (200mg) を、乳酸-グリコール酸共重合体 (乳酸/グリコール酸=75/25 (モル%)、GPC測定による重量平均分子量10,000、数平均分子量4,400、末端基定量による数平均分子量4,300、和光純薬工業製 (lot. 880530)) 3.8g をジクロロメタン6.7g (5.0ml) に溶解した液に加えて溶解した。この溶液を17℃に冷却した後、予め11℃に調節しておいた0.1%ポリビニルアルコール水溶液1000ml中に注入し、以下実施例1と同様にしてマイクロカプセルを得た。マイクロカプセルの粒度、マイクロカプセル中のA-75998の含有率はそれぞれ5~65 μm 、4.5%であった。

【0038】

実施例 3

A-75998 (400mg) を、参考例1で得られた乳酸-グリコール酸共重合体3.6g をジクロロメタン8.0g (6.0ml) に溶解した液に加えて溶解した。この溶液を15℃に冷却した後、予め14℃に調節しておいた0.1%ポリビニルアルコール水溶液1000ml中に注入し、以下実施例1と同様にしてマイクロカプセルを得た。マイクロカプセルの粒度、マイクロカプセル中のA-75998の含有率はそれぞれ5~65 μm 、8.2%であった。

実施例 4

A-75998 (400mg) を、参考例2で得られた乳酸-グリコール酸共重合体3.6g をジクロロメタン8.0g (6.0ml) に溶解した液に加えて溶解した。この溶液を15℃に冷却した後、予め15℃に調節しておいた0.1%ポリビニルアルコール水溶液1000ml中に注入し、以下実施例1と同様にしてマイクロカプセルを得た。マイクロカプセルの粒度、マイクロカプセル中のA-75998の含有率はそれぞれ5~65 μm 、8.4%であった。

実施例 5

400mgの酢酸リユープロレリン (武田薬品工業製) を、実施例2と同一の乳酸グリコール酸共重合体3.6gをジクロロメタン8.0g (60ml) に溶解した液に加え、透明な均一溶液とした。この溶液を15℃に冷却した後、予め15℃に調節しておい

た0.1%ポリビニルアルコール水溶液1000ml中に注入し、以下実施例1と同様にしてマイクロカプセルを得た。

【0039】

実験例1

実施例1で得られたマイクロカプセル約30mgを分散媒（カルボキシメチルセルロース（2.5mg），ポリソルベート80（0.5mg），マンニトール25mgを溶解した蒸留水）0.5mlに分散して、10週齢雄性SDラットの背部皮下に22G注射針で投与した（マイクロカプセルとしての投与量60mg/kg）。投与後一定時間毎にラットを屠殺して投与部位に残存するマイクロカプセルを取り出し、この取り出したマイクロカプセル中のA-75998を定量した結果を〔表1〕に示す。

【0040】

実験例2

実施例2で得られたマイクロカプセルを用い、実験例1と同様にして残存A-75998を定量した結果を〔表1〕に示す。

実験例3

実施例3で得られたマイクロカプセルを用い、実験例1と同様にして残存A-75998を定量した結果を〔表1〕に示す。

実験例4

実施例4で得られたマイクロカプセルを用い、実験例1と同様にして残存A-75998を定量した結果を〔表1〕に示す。

【0041】

【表1】

	A-75998残存率（%）						
	1日	1週	2週	3週	4週	6週	8週
実験例1	82.8	21.8	—	—	—	—	—
実験例2	96.7	91.7	79.5	69.2	59.2	—	22.8

実験例 3	100.0	84.3	43.9	31.9	—	—	—
実験例 4	96.3	67.5	38.0	23.5	—	—	—

(—は未測定)

【0042】

〔表2〕には、〔表1〕の結果から生物検定法（佐久間昭著、東京大学出版会、1978年6月5日発行、111頁）に記載の方法に従って算出した直線回帰式、相関係数およびX切片として求める放出期間を示す。

【表2】

	直線回帰式	相関係数	放出期間
実験例 1	残存率(%)=97.1-(75.7×週数)	($r^2=0.994$)	1.3週
実験例 2	残存率(%)=92.2-(9.7×週数)	($r^2=0.998$)	10.3週
実験例 3	残存率(%)=102.4-(24.8×週数)	($r^2=0.982$)	4.1週
実験例 4	残存率(%)=97.7-(26.5×週数)	($r^2=0.989$)	3.7週

〔表1〕および〔表2〕の結果に示されるように、本発明のLH-RH誘導体の徐放性製剤ではいずれも各期間にわたりほぼ一定にLH-RH誘導体が放出されている。

【0043】

比較例 1

A-75998 (400mg) を、乳酸-グリコール酸共重合体（乳酸／グリコール酸=50/50（モル%）、重量平均分子量58,000、数平均分子量14,000、末端基定量による数平均分子量45,000、ベーリンガーインゲルハイム製（lot.RG505-05077））3.6gをジクロロメタン33.2g（25.0ml）に溶解した液に加えたが、A-75998を溶解できなかった。

比較例 2

A-75998 (400mg) を、乳酸-グリコール酸共重合体（乳酸／グリコール酸=

75/25 (モル%)、重量平均分子量18,000、数平均分子量8,400、末端基定量による数平均分子量30,000、ベーリンガーインゲルハイム製 (lot.RG752-15057)) 3.6gをジクロロメタン8.0g (6.0ml) に溶解した液に加えたが、A-75998を溶解できなかった。この分散液を17℃に冷却した後、予め15℃に調節しておいた0.1%ポリビニルアルコール水溶液1000ml中に注入し、以下実施例1と同様にしてマイクロカプセルを得た。マイクロカプセルの粒度分布、マイクロカプセル中のA-75998の含有率はそれぞれ、10~90 μm 、2.5%であった。

【0044】

比較例3

A-75998 (400mg) を、乳酸-グリコール酸共重合体 (乳酸/グリコール酸=75/25 (モル%)、重量平均分子量58,000、数平均分子量15,000、末端基定量による数平均分子量53,000、ベーリンガーインゲルハイム製 (lot.RG755-05019)) 3.6gをジクロロメタン21.2g (16.0ml) に溶解した液に加えたが、A-75998を溶解できなかった。この分散液を17℃に冷却した後、予め16℃に調節しておいた0.1%ポリビニルアルコール水溶液1000ml中に注入し、以下実施例1と同様にしてマイクロカプセルを得た。マイクロカプセルの粒度分布、マイクロカプセル中のA-75998の含有率はそれぞれ10~90 μm 、3.6%であった。

比較例1~3で示したように、末端にカルボキシル基を有しない乳酸-グリコール酸共重合体では、LH-RH誘導体を溶解できなかった。

比較例4

酢酸リユープロレリン (武田薬品工業製) 400mgを、比較例2と同一の乳酸-グリコール酸共重合体3.6gをジクロロメタン8.0g (6.0ml) に溶解した液に加えたが、酢酸リユープロレリンを溶解できなかった。

【0045】

【発明の効果】

本発明によれば、製造時におけるLH-RH誘導体の取り込み率 (トラップ率) が高い徐放性製剤の製造法が得られる。また、LH-RH誘導体の徐放性製剤が容易にかつ収率よく得られる。さらに、本発明の製造法により得られる徐放性製剤は長期間にわたって定常的な薬物の放出を示し、持続的で安定な効果を示す

。しかも、薬物の放出期間を容易に制御でき、投与直後における過剰量の薬物放出を抑制し得る。また、安定かつ低毒性で、安全に投与できる。

【書類名】 要約書

【目的】 製造時における LH-RH 誘導体の取り込み率（トラップ率）の高い徐放性製剤の製造法の提供。

【構成】 LH-RH 誘導体またはその塩と、末端に遊離のカルボキシル基を有する生体内分解性ポリマーとを、水と実質的に混和しない溶媒にいったん溶解し、ついで得られる溶液から溶媒を除去するということを特徴とする徐放性製剤の製造法および該製造法により得られる徐放性製剤。

【効果】 本発明によれば、製造時における LH-RH 誘導体の取り込み率（トラップ率）の高い徐放性製剤の製造法が得られる。

【選択図】 なし

【書類名】 職権訂正データ
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】 申請人

【識別番号】 100089543

【住所又は居所】 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号

武田薬品工業株式会社大阪工場内

【氏名又は名称】 岩田 弘

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002934]

1. 変更年月日 1992年 1月22日

[変更理由] 住所変更

住 所 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏 名 武田薬品工業株式会社